(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) 公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号

特開平10－251148

(43)公開日　平成10年(1998)９月22日

(51)Int.Cl.⁶	識別記号	FI	
A61K 31/40	ABN	A61K 31/40	ABN
	ADY		ADY
	AED		AED
// C07D 209/88		C07D 209/88	
C07M 7:00			

審査請求　未請求　請求項の数6　ＯＬ　（全５頁）

(21)出願番号　特願平9－51474

(22)出願日　平成９年(1997)３月６日

(71)出願人　593038974
松森　昭
大阪府箕面市瀬川５丁目16－22
(71)出願人　000002831
第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋３丁目14番10号
(72)発明者　松森　昭
大阪府箕面市瀬川５丁目16－22
(74)代理人　弁理士　今村　正純　（外１名）

(54)【発明の名称】　ウイルス感染症の予防・治療剤

(57)【要約】
【課題】　生体の有する内因的な機序でウイルス感染を排除できるウイルス感染症の予防及び／又は治療剤を提供する。
【解決手段】　1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、ウイルス感染症の予防及び／又は治療剤。
【効果】　例えばウイルス感染が関与する急性心筋炎の予防及び／又は治療に有用であり、急性心筋炎の難治化及び慢性化を予防できる。

1

【特許請求の範囲】
【請求項１】　1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、ウイルス感染症の予防及び／又は治療剤。
【請求項２】　ウイルス感染が関与する心筋炎に適用する請求項１に記載の予防及び／又は治療剤。
【請求項３】　心筋炎が急性心筋炎である請求項２に記載の予防及び／又は治療剤。
【請求項４】　急性心筋炎の難治化及び／又は慢性化の予防に用いる請求項３に記載の予防及び／又は治療剤。
【請求項５】　生体内でのIFN-γ産生促進作用に基づくウイルス感染排除作用を有する請求項１ないし４のいずれか１項に記載の予防及び／又は治療剤。
【請求項６】　1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むIFN-γ産生促進剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】本発明は医薬の発明に関するものであり、より具体的には、ウイルス性疾患の予防及び／又は治療に有用な医薬の発明に関する。
０００１】
【従来の技術】急性心筋炎は心筋の炎症性障害を伴う疾患であり、急性期から完全に回復した場合には予後は比較的良好であるものの、一部は炎症の増悪と軽快を繰り返して慢性化し、拡張型心筋症へと進行する。拡張型心筋症は発病から５年以内に約半数が死亡する難病であり、欧米における心臓移植患者の半数を占めている。従って、急性心筋炎を急性期から速やかに回復させ、慢性化や難治化を予防することが極めて重要である。
【０００２】急性心筋炎の原因は必ずしも明らかではないが（原因不明の急性心筋炎を突発性心筋炎と呼ぶ場合がある）、急性期心筋炎および拡張型心筋症の心筋生検組織においてウイルス遺伝子の存在が報告されていることから、そのほとんどの症例にウイルス感染が関与していると考えられている（ウイルス感染が直接的又は間接的に証明された症例についてはウイルス性心筋炎と呼ぶ場合がある）。原因ウイルスの持続感染や反復感染が生じると、感染に伴う自己免疫機序を介して心筋炎が慢性化し、難治性の拡張型心筋症を発症する場合がある。従って、急性心筋炎の急性期には、心筋炎の炎症の治療とともに、慢性化や拡張型心筋症への難治化を予防するためにウイルス感染に対して十分な治療を行う必要性がある（拡張型心筋症及び心筋炎については、最新内科学大系、第32巻、「心筋症と心筋炎」、株式会社中山書店発行、pp.3-9、及びpp.347-351などを参照）。

2

【０００３】急性心筋炎の治療については臨床および実験の両面から種々の検討がなされているが、現在のところ満足する成績は得られていない。例えば、炎症に対して対症療法的にステロイド剤が用いられているが、急性期においてはウイルス感染を増悪させる可能性があり、ステロイド剤自体の強い副作用が治療上問題になる場合もある。また、特異抗体を含む抗血清による治療やワクチンによる予防の有効性が実験的に確認されているが、原因ウイルスの特定が困難な臨床では実用的な手段とはいえない。広範囲な抗ウイルス・スペクトルを有する抗ウイルス剤の開発が期待されているが、未だ実用化には至っていない。
【０００４】ウイルス性心筋炎マウスの心臓においてTNF-α、インターフェロン・ガンマ、インターロイキン-10などのサイトカインが産生されることが知られている（塩井ら、厚生省特定疾患、突発性心筋症調査研究班、平成６年度研究報告集、pp.165-167、1995）。また、実験的には、インターフェロンを投与すると心筋病変が軽減するとともに心筋内のウイルスの量も減少することが確認されている。したがって、ウイルス増殖抑制作用を有するインターフェロンを外因的に投与することにより、ウイスル性心筋炎を治療できる可能性もある。しかしながら、インターフェロンはそれ自体が起炎作用などを有していることから、急性期の心筋炎の患者にインターフェロンを外因的に投与することは副作用の面から好ましいとはいえない。
【０００５】このような理由から、急性心筋炎に関与するウイルス感染を軽減ないし根絶することによって、炎症に対する対症療法の効果を高めるとともに、心筋炎の難治化や慢性化を予防できる医薬の開発が切望されている。生体の有する内因的な機序でウイルス感染を排除できる医薬は、上記の目的のために特に有用であることが期待される。
【０００６】一方、血管拡張作用及び血圧降下作用を有するカルバゾリル-(4)-オキシ-プロパノールアミン誘導体が知られれており、その作用はβ－遮断作用であることが明らかにされている（特公平1-23462号公報）。また、その光学活性体が同様な作用を有することも知られている（特開昭59-222473号公報）。これらのうち、代表的な化合物であるカルベジロール[(±)-1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-プロパノール]は、すでに高血圧や狭心症の治療薬として臨床上広く用いられている（製品名「アーチスト」、第一製薬製造及び販売）。
【０００７】β－受容体とサイトカイン産生との関係については、サルブタモールなどのβ－アゴニストが、植物性赤血球凝集素（phytohemagglutinin）刺激末梢血単核球のインターフェロン・ガンマの産生を阻害することが報告されている（Coquert, O., et al., Clin Exp Allergy, 25, pp.304-311, 1995）。しかしながら、β-

ブロッカー（β－遮断剤）とサイトカイン産生との関係については従来明らかにされていない。上記のカルベジロールなどカルバゾリル-(4)-オキシ-プロパノールアミン誘導体（特公平1-23462 号公報）についても，インターフェロン産生との関連を示唆ないし教示する報告は従来全くない。

【０００８】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は，ウイルス感染症の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することにある。より具体的には，生体の有する内因的な機序でウイルス感染を排除できるウイルス感染症の予防及び／又は治療剤を提供することが本発明の課題である。好ましくは，ウイルス感染が関与する急性心筋炎の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することが本発明の課題であり，急性心筋炎の治療を可能にするとともに，急性心筋炎の難治化及び慢性化を予防できる医薬を提供することが本発明の課題である。

【０００９】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果，エンセファロミオカルディティス（Encephalomyocarditis，EMC）ウイルスを接種した心筋炎マウスに（±）-1-（カルバゾール-4-イルオキシ）-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノールを投与すると，心臓におけるインターフェロン・ガンマ（以下，本明細書において「IFN-γ」と略する場合がある。）の産生量が増加するとともに，それに伴って心臓におけるウイルス力価が低下することを見出した。本発明者らはさらに研究を進め，上記化合物が生体内でIFN-γの産生を促進する作用を有しており，このIFN-γ産生促進作用に基づいて上記化合物がウイルス感染を排除する作用を有することを見いだした。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【００１０】すなわち本発明は，1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体，並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むウイルス性疾患の予防及び／又は治療剤を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば，ウイルス感染が関与する心筋炎に適用する上記予防及び／又は治療剤，心筋炎が急性心筋炎である上記予防及び／又は治療剤，急性心筋炎の難治化及び又は慢性化の予防に用いる上記予防及び／又は治療剤，並びに，生体内でのIFN-γ産生促進作用に基づくウイルス感染排除作用を有する上記予防及び／又は治療剤が提供される。

【００１１】また，本発明の別の態様によれば，1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体，並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むIFN-γ産生促進剤が提供される。さらに本発明の別の態様によれば，上記のウイルス性疾患の予防及び／又は治療剤の製造のための上記物質の使用；上記のIFN-γ産生促進剤の製造のための上記物質の使用；並びに，ウイルス感染が関与する急性心筋炎の治療方法，又はウイルス感染が関与する急性心筋炎の進行の予防方法であって，1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体，並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質をヒトを含む哺乳類に投与する工程を含む方法が提供される。

【００１２】

【発明の実施の形態】本発明の医薬の有効成分として用いられる 1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール及びその光学活性体，並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質は公知であり，当業者に容易に入手可能である。例えば，特公平1-23462 号公報の実施例の例２には上記化合物のラセミ体の製造方法が具体的に開示されており，特開昭59-222473 号公報には，その光学活性体が具体的に開示されている。また，これらの化合物の薬理学的に許容される塩については，特公平1-23462 号公報及び特開昭59-222473 号公報に具体的に開示されている。本発明の医薬の有効成分としては，上記化合物のラセミ体，光学的に純粋な形態の光学活性体，光学活性体の任意の混合物，これらの化合物の生理学的に許容される任意の塩のいずれか１種，又は２種以上を用いることができる。また，これらの物質の任意の水和物又は溶媒和物を用いてもさしつかえない。

【００１３】本発明の医薬は，生体内でIFN-γの産生を促進する作用を有しており，該IFN-γ産生促進作用に基づいてウイルス感染を排除する作用を有するという特徴がある。従って，本発明の医薬は，各種のウイルスによる感染が関与するウイルス性疾患の予防及び／又は治療に有用である。本発明の医薬は，ヒトを含む哺乳類動物の上記疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。

【００１４】本発明の医薬の適用対象となるウイルス性疾患としては，例えば，DNA ウイルス又はRNA ウイルスのいずれかに属する病原性ウイルスの１種又は２種以上の感染に起因するウイルス性疾患を挙げることができる。病原性ウイルスとしては，例えば，ポックスウイルス，ヘルペスウイスル，アデノウイルス，パルボウイルスなどのDNA ウイルス，又は，レオウイルス，トガウイルス，コロナウイルス，ラブドウイルス，パラミクソウイルス，オルトミクソウイルス，ブンヤウイルス，アレナウイルス，レトロウイルス，ピコルナウイルス，カリシウイルスなどのRNA ウイルスを挙げることができるが，本発明の医薬の適用対象となるウイルスはこれらのウイルスに限定されることはない。

【００１５】本発明の医薬の適用対象となるウイルス性疾患としては，例えば，ウイルス性肝炎（A，B，C，若しくは E型など），インフルエンザ，ウイルス性肺炎，ウイルス性気管支炎，ヘルペス感染症［単純ウイルス，EB ウイルス（伝染性単核症），若しくは帯状疱疹］，ポリオ，AIDA（HIV 感染症），成人T細胞白血病（ATL），パピローマ，麻疹，風疹，突発性発疹，伝染性紅斑，ウイルス脳炎，ウイルス性髄膜炎，サイトメガロウイルス感染症，流行性耳下腺炎，水痘，狂犬病；ウイルス性脳炎，ウイルス性心筋炎，又はウイルス性心膜炎などを挙げることができるが，本発明の医薬の適用対象はこれらのウイルス性疾患に限定されることはない。また，ウイルス感染を伴う臓器や組織の種類も限定されることはなく，例えば，心臓，肝臓，腎臓，膵臓，脳，肺，血液などのいずれであってもよい。

【００１６】急性心筋炎などの心筋炎のほとんどの症例にウイルス感染が関与していることが示唆されているので，急性心筋炎などの心筋炎は本発明の医薬の好適な適用対象である。心筋炎の個々の症例において病原性ウイルスによる感染が直接的又は間接的に証明されない場合においても，心筋炎に本発明の医薬を適用してもさしつかえないが，ウイルス感染の関与が直接的又は間接的に証明された心筋炎に対して本発明の医薬を適用することが好ましい。ウイルス感染を直接証明するには，例えば心臓組織の生検を行えばよく，間接的な証明は，例えば血中のウイルス抗体価を測定することにより行われる。本発明の医薬を適用することにより，突発性心筋炎を含む急性心筋炎における心筋のウイルス感染を速やかに排除することができ，急性心筋炎の原因を排除することが可能になる。また，ウイルス感染を排除することにより，急性心筋炎の慢性化や難治性の拡張型心筋症への進行の予防が可能になる。

【００１７】本発明の医薬としては，上記の物質それ自体を用いてもよいが，通常は，当業者に利用可能な製剤用添加物を用いて上記の物質を有効成分として含む医薬組成物を製造して用いることが好ましい。薬理学的及び製剤学的に許容しうる製剤用添加物としては，例えば，賦形剤，崩壊剤ないし崩壊補助剤，結合剤，滑沢剤，コーティング剤，色素，希釈剤，基剤，溶解剤ないし溶解補助剤，等張化剤，ｐＨ調節剤，安定化剤，噴霧剤，又は粘着剤などを用いることができる。経口投与に適する製剤としては，例えば，錠剤，カプセル剤，細粒剤，顆粒剤，液剤，またはシロップ剤などを挙げることができる。また，非経口投与に適する製剤としては，例えば，注射剤，点滴剤，坐剤，吸入剤，経粘膜吸収剤，経皮吸収剤，点鼻剤，点耳剤，又は貼付剤などを挙げることができる。

【００１８】経口投与，あるいは経皮または経粘膜投与に適する製剤には，薬理学的及び製剤学的に許容しうる製剤用添加物として，例えば，ブドウ糖などの賦形剤，カルボキシメチルセルロースなどの崩壊剤ないし崩壊補助剤；ヒドロキシメチルセルロースなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのコーティング剤；ワセリンなどの基剤を用いることができる。また，製剤用添加物として，例えば，圧縮ガスなどの噴霧剤；ポリアクリル酸ナトリウムなどの粘着剤；木綿などの基布を用いてもよい。注射又は点滴用に適する製剤には，製剤用添加物として，注射用蒸留水などの水性媒体；用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤，ブドウ糖などの等張化剤，無機酸，有機酸，無機塩基，又は有機塩基などのpH調節剤を用いることができる。

【００１９】本発明の医薬の特に好適な有効成分であるカルベジロール［(±)-1-（カルバゾール-4-イルオキシ）-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール］を含む製剤が，すでに高血圧や狭心症の医療用医薬品として臨床上広く用いられている（製品名「アーチスト」，第一製薬製造及び販売）。従って，本発明の医薬として上記の製剤をそのまま用いてもよい。本発明の医薬の投与量は対象となる疾患の種類，患者の症状や年齢，予防や治療の目的など種々の条件に応じて適宜増減されるべきであり，その量は当業者がこれらの因子を考慮して適宜選択できる。なお，本発明の医薬の好ましい有効成分であるカルベジロールは，すでに臨床で用いられているとおり高い安全性が確認されている。

【００２０】

【実施例】以下，実施例により本発明をさらに具体的に説明するが，本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。実施例中，本発明の医薬としてカルベジロール［(±)-1-（カルバゾール-4-イルオキシ）-3-[[2-(o-メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール］を用い，同様にβ受容体遮断作用を有する化合物として知られているメトプロロール［1-[イソプロピルアミノ]-3-[p-(β-メトキシエチル) フェノキシ]-2-プロパノール・酒石酸塩］と比較した。

【００２１】例１：ウイルス性心筋炎マウスにおけるカルベジロールの心臓でのIFN-γ産生促進効果

カルベジロール（第一製薬株式会社製）又はメトプロロール(Sigma ChemicalCo. 製）は 1% メチルセルロースを含むリン酸緩衝化生理食塩液(PBS）に溶解して使用した。接種用EMC ウイルスとしてM変種（American Type Culture Collectionより入手）を用い，イーグルMEM 培地（EMEM 日水製薬株式会社製）で 100pfu/ml に濃度調整して使用した（pfu プラーク形成単位）。４週齢のDBA/2 雄性マウスを３群に分け，EMC ウイルス０１ml（10 pfu/匹）を腹腔内接種した。接種当日より各群について以下の条件で被験化合物を連日経口投与し，７日目に生存していたマウスより心臓を摘出し，PBS で脱血し

て洗浄後、心臓の重量を測定した。
試験群　カルベジロールを 10 mg/kg 体重
比較群・メトプロロールを 30 mg/kg 体重
対照群　PBS
【００２２】摘出した心臓に１mlのPBS を加えた後、超音波破砕機 (ASTRASON社製) を用いて 20 秒間ホモゲナイズした。心臓の全容量を測定した後、全量のホモゲネートを４℃で20分間遠心し(14,000 ×rpm, 10,000 g)、上清を分離して試料とした。ウイルス性心筋炎マウスは Watsumori らの方法 (Watsumori, A. and Kawai, C.,Circulation, 66, pp 355-360, 1982) に従って作製した。試料の調製方法は Sekido らの方法 (Sekido, N., et al , Nature, 365, pp.654-657, 1993)と Torre-Amione らの方法 (Torre-Amione, G., et al , Circulation, 93, pp 704-711, 1996)に記載された方法を一部改変して用いた。IFN-γの測定は INTERTEST™-γ・マウスインターフェロンーγ ELISAキット (Genzyme 製) により行い、IFN-γの量は心臓 mg 当たりで表示した。統計学的処理はボーンフェローニの多重比較法による分散分析 (ANOVA)法で行ない、p <0 05を統計学的に有意差ありと判定した。最終的に各群とも９匹を検定に供した。
【００２３】比較群と対照群との間には心臓 mg 当たりのIFN-γ量に差を認めなかったが、試験群は対照群に比べて有意にIFN-γ量が多く、また、比較群と比べても有意にIFN-γ量が多く、カルベジロールのIFN-γ産生促進効果が確認された。結果を表１に示す。
【表１】

	n	IFN-γ (pg/mg心臓)
試験群	9	65.3±3.8 **
比較群	9	51.6±4.9
対照群	9	48.4±5.0

(平均±標準偏差)

** p<0 05　対・対照群及び比較群
【００２４】例２．ウイルス性心筋炎マウスにおけるカルベジロールによるウイルス感染の排除効果
試験化合物、比較化合物、及び接種用EMC ウイルスは例１の方法に従って調製して用いた。４週齢のDBA/2 雄性マウスを３群に分け、EMC ウイルス 0.1 ml (10 pfu/匹) を腹腔内接種した。接種当日より各群について以下の条件で被験化合物を連日経口投与し、７日目に生存していたマウスより無菌的に心臓を摘出し、滅菌したPBS で脱血して洗浄後、心臓の重量を測定した。
試験群　カルベジロールを 10 mg/kg 体重
比較群　メトプロロールを 30 mg/kg 体重
対照群・PBS
【００２５】摘出した心臓の重量 (1 mg) あたり１ml の滅菌したPBS を加えた後、超音波破砕機 (ASTRASON社製) を用いて 2分間ホモゲナイズした。心臓の全容量を測定した後、全量のホモゲネートを４℃で15分間遠心し(1,500×g, 5,000 rpm) 、上清を分離して試料とした。ウイルス力価の測定方法としては EL-プラークアッセイ法 (Watsumori, A., et al., Circulation, 71, pp.834-839, 1985) により行った。６ウェルプレート中 (コーニング社製) でFL細胞 (ヒト羊膜細胞) を10%の牛胎児血清(FCS) を含む４ml のEMEMとともに 5% CO_2 の存在下に37℃で飽和密度まで増養して単層に成育させた。その後、FL細胞が単層に生育したウェルをPBS で３回洗浄した。このウェルに１ml の希釈した試料を加えてときどき振とうしながら１時間インキュベートした。さらに 2% FCS と 1% メチルセルロースとを含む４ml のEMEM を加え、 5% CO_2 の存在下に37℃で30時間インキュベートした。
【００２６】インキュベートの終了後、酸性エチルアルコールを加えて固定化し、さらに、クリスタルーバイオレットにより染色してプラークを計数した。計数を二度行って平均を測定値とし、 Log pfu/mg 心臓でウイルス力価を表示した。統計学的処理はクラスカルーウオーリス試験で行った。p <0.05を統計学的に有意差ありとした。最終的に試験群12匹、比較群17匹、対照群18匹を比較匹数とした。比較群と対照群との間には、心臓 mg 当たりのウイルス力価の差を認めなかったが、試験群は対照群に対して有意にウイルス力価が減少しており、また、比較群に対しても同様に有意にウイルス力価が減少しており、本発明化合物のウイルス感染排除効果が確認された。結果を表２に示した。
【００２７】
【表２】

	n	ウイルス力価 (Log pfu/mg 心臓)
試験群	12	1.6±0.1 **
比較群	17	2.1±0.1
対照群	18	2.1±0.1

(平均±標準偏差)

** p<0.05　対・対照群及び比較群
【００２８】
【発明の効果】本発明の医薬は、生体内でIFN-γの産生を促進する作用を有しており、このIFN-γ産生促進作用に基づいてウイルス感染を排除する作用を有している。従って、本発明の医薬はウイルス性疾患の予防及び／又は治療に有用であり、例えば、ウイルス感染が関与する急性心筋炎の原因を確実に排除でき、急性心筋炎を有効に治療することが可能になる。

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-251148
(43)Date of publication of application : 22.09.1998

(51)Int.Cl. A61K 31/40
A61K 31/40
A61K 31/40
// C07D209/88
C07M 7:00

(21)Application number : 09-051474
(22)Date of filing : 06.03.1997

(71)Applicant : MATSUMORI AKIRA
DAI ICHI SEIYAKU CO LTD
(72)Inventor : MATSUMORI AKIRA

(54) PREVENTING AND/OR TREATING AGENT FOR VIRAL INFECTIOUS DISEASE

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preventing and/or treating agent for viral infectious diseases capable or rejecting viral infection with an intrinsic mechanism in an organism.
SOLUTION: This preventing and/or treating agent for viral infectious disease contains a substance selected from a group consisting of 1-(carbazol-4- yloxy)-3-[[2-(ortho-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanol and its optically active substance, and their pharmaceutically permissible salts as an active component. For instance, the agent is useful for prevention and/or treatment of acute myocarditis combined with viral infection and can prevent intractabilizing and chronicallizing.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	25.02.2004
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	
[Date of registration]	
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]
[Claim 1] 1-(carbazole-4- yloxy)- the prevention and/or the therapy agent of a viral infectious disease which contain 3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] amino]-2-propanol and its optically active substance, and the matter chosen as a list from the group which consists of those salts permitted in pharmacology as an active principle.
[Claim 2] The prevention according to claim 1 and/or the therapy agent which are applied to the myocarditis in which virus infection participates.
[Claim 3] The prevention according to claim 2 and/or the therapy agent whose myocarditis is acute myocarditis.
[Claim 4] The prevention according to claim 3 and/or the therapy agent which are used for prevention of the inveterateness of acute myocarditis, and/or chronic.
[Claim 5] Prevention and/or a therapy agent given in claim 1 which has the virus infection exclusion operation based on an IFN-gamma production promotion operation in the living body thru/or any 1 term of 4.
[Claim 6] 1-(carbazole-4- yloxy)- the IFN-gamma production accelerator which contains 3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] amino]-2-propanol and its optically active substance, and the matter chosen as a list from the group which consists of those salts permitted in pharmacology as an active principle.

[Translation done.]

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]
[0001]
[Field of the Invention] More specifically, this invention relates to medicinal invention useful for prevention and/or the therapy of a viral disease about medicinal invention.
0001]
[Description of the Prior Art] Acute myocarditis is a disease accompanied by the inflammatory failure of a myocardium, and although the prognosis is comparatively good when it recovers completely from an acute stage, a part repeats exacerbation and remission of inflammation, becomes chronic, and advances to congestive cardiomyopathy. Congestive cardiomyopathy is an intractable disease which an abbreviation moiety dies of within five years after pathopoiesis, and has a heart transplant patient's moiety in the West. Therefore, it is very important to recover acute myocarditis promptly from an acute stage, and to prevent chronic and inveterateness.
[0002] Although the cause of acute myocarditis is not necessarily clear (agnogenic acute myocarditis may be called outbreak nature myocarditis), since existence of virogene is reported in the biopsy-of-cardiac-muscle organization of acute stage myocarditis and congestive cardiomyopathy, it is thought that virus infection is participating in almost all the cases (about the case virus infection was proved to be directly or indirectly, it may be called viral myocarditis). If the persistent infection of a cause virus and repetitive infection arise, myocarditis may become chronic through the autoimmunity mechanism accompanying infection, and the symptoms of the congestive cardiomyopathy of intractablenss may be shown. Therefore, there is the need of performing sufficient therapy to virus infection with the therapy of the inflammation of myocarditis in order to prevent chronic and the inveterateness to congestive cardiomyopathy in the acute stage of acute myocarditis (see the newest medicine compendium, the 32nd volume, "the myocardosis and myocarditis", Nakayama Shoten Issue, pp.3-9, pp.347-351, etc. about congestive cardiomyopathy and myocarditis).
[0003] Although various examination is made from both sides of clinical and an experiment about the therapy of acute myocarditis, the results now satisfied are not acquired. For example, although the steroid is used in symptomatic therapy to inflammation, virus infection may be worsened in an acute stage and the strong side effect of the steroid itself may become a therapy top problem. Moreover, although the effectiveness of the therapy by the antiserum containing a specific antibody or prevention by the vaccine is checked experimentally, specification of a cause virus cannot say it as a practical means in clinical [difficult]. Although development of the antivirotic which has a wide range antivirotic spectrum is expected, it has not yet resulted in utilization.
[0004] the heart of a viral myocarditis mouse -- setting -- TNF-alpha, interferon gamma, and interleukin -10 etc. -- it is known that cytokine will be produced (**** et al., the Ministry of Health and Welfare intractable disease, an outbreak myocardosis research-study group, the research report collection in the Heisei 6 fiscal year, pp.165-167, 1995) . Moreover, if interferon is prescribed for the patient, while a myocardium lesion will mitigate experimentally, it is checked that the amount of the virus in a myocardium also decreases. Therefore, UISURU nature myocarditis may be able to be treated by prescribing for the patient the interferon which has

virus multiplication depressant action in external cause. However, it cannot be said that it is desirable from the field of a side effect to medicate the patient of the myocarditis of an acute stage with interferon in external cause as for interferon since itself has the pathogenic operation etc.
[0005] Since it is such, while heightening the effectiveness of symptomatic therapy over inflammation by mitigating thru/or exterminating the virus infection which participates in acute myocarditis, it is anxious for the medicinal development which can prevent the inveterateness of myocarditis, and chronic. It is expected that especially the physic that can eliminate virus infection by the autogenous mechanism which a living body has will be useful for the above-mentioned purpose.
[0006] Carbazolyl - which, on the other hand, has vasodilatation and a blood-pressure descent operation (4) - Oxy-- A propanolamine derivative is known and it is shown clearly that a **** cage and its operation are beta-cutoff operations (JP,1-23462,B). Moreover, having the operation with the same optically active substance is also known (JP,59-222473,A). among these -- being typical -- a compound -- it is -- carvedilol -- [-- (-- ** --) - one - (carbazole-4-yloxy) - three - [-- [-- two - (o- methoxy phenoxy) -- ethyl --] -- amino --] - 2-propanol --] -- already -- hypertension -- angina pectoris -- a remedy -- ****** -- clinical -- a top -- large -- using -- having -- **** (a product name "an artist", the Daiichi Pharmaceutical manufacture, and sale) .
[0007] About the relation between a beta-receptor and cytokine production, beta-agonists, such as salbutamol, are phytohemagglutinin. (phytohemagglutinin) Checking production of the interferon gamma of a stimulus peripheral blood monocyte is reported. (Coquert, O., et al., Clin.Exp.Allergy, 25, pp.304-311, 1995) . However, about the relation between beta-blocker (beta-cutoff agent) and cytokine production, it is not clarified conventionally. Carbazolyl [, such as the above-mentioned carvedilol,] - (4) - Oxy-- There is no report which suggests thru/or teaches relation with interferon production also about a propanolamine derivative (JP,1-23462,B) conventionally.
[0008]
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The technical problem of this invention is to provide prevention and/or the therapy of a viral infectious disease with useful physic. It is the technical problem of this invention to offer the prevention and/or the therapy agent of a viral infectious disease which can more specifically eliminate virus infection by the autogenous mechanism which a living body has. It is the technical problem of this invention to offer physic preferably useful for the prevention and/or the therapy of acute myocarditis in which virus infection participates, and while enabling the therapy of acute myocarditis, it is the technical problem of this invention to offer the physic which can prevent the inveterateness of acute myocarditis and chronic.
[0009]
[Means for Solving the Problem] The result examined wholeheartedly that this invention persons should solve the above-mentioned technical problem, en SEFAROMIOKARUJICHISU (Encephalomyocarditis: EMC) Myocarditis mouse which inoculated a virus (**)-1-(carbazole-4-yloxy)- 3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] amino]-2-propanol Interferon gamma in the heart when a medicine is prescribed for the patient (in this specification, it may abbreviate to "IFN-gamma" hereafter) While the amount of production increased, it found out that the virus titer in the heart declined in connection with it. It found out this invention persons advancing research further, having the operation whose above-mentioned compound promotes production of IFN-gamma in the living body, and having the operation whose above-mentioned compound eliminates virus infection based on this IFN-gamma production promotion operation. This invention is completed based on the above-mentioned knowledge.
[0010] namely, this invention and 1-(carbazole-4- yloxy)- the prevention and/or the therapy agent of a viral disease which contain 3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] amino]-2-propanol and its optically active substance, and the matter chosen as a list from the group which consists of those salts permitted in pharmacology as an active principle are offered. the desirable voice of this invention -- the above-mentioned prevention will apply to the myocarditis virus infection

involves if it depends like, and/or a therapy agent -- the above-mentioned prevention whose; myocarditis is acute myocarditis, and/or a therapy agent -- the above-mentioned prevention and/or the therapy agent which are used for prevention of the inveterateness of; acute myocarditis, and/or chronic --; list is provided with the above-mentioned prevention and/or the therapy agent which have the virus infection exclusion operation based on an IFN-gamma production promotion operation in the living body.

[0011] moreover, another voice of this invention -- if it depends like -- 1-(carbazole-4- yloxy)- the IFN-gamma production accelerator which contains 3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] amino]-2-propanol and its optically active substance, and the matter chosen as a list from the group which consists of those salts permitted in pharmacology as an active principle is offered. voice with still more nearly another this invention -- if it depends like -- use [of the above-mentioned matter for prevention of the above-mentioned viral disease, and/or manufacture of a therapy agent]; -- in the use; list of the above-mentioned matter for manufacture of the above-mentioned IFN-gamma production accelerator They are the therapy approach of acute myocarditis that virus infection involves, or the prevention approach of advance of acute myocarditis that virus infection involves. 1-(carbazole-4- yloxy)-3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] Amino]-2-propanol and its optically active substance, An approach including the process which medicates the mammals including Homo sapiens with the matter chosen as a list from the group which consists of those salts permitted in pharmacology is offered.

[0012]

[Embodiment of the Invention] It is used as a medicinal active principle of this invention. 1-(carbazole-4- yloxy)-3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] Amino]-2-propanol and its optically active substance, and the matter chosen as a list from the group which consists of those salts permitted in pharmacology are well-known, and easily available to this contractor. For example, the manufacture approach of racemic modification of the above-mentioned compound is concretely indicated by Example 2 of the example of JP,1-23462,B, and the optically active substance is concretely indicated by JP,59-222473,A. Moreover, about the salt permitted like pharmacology of these compounds, it is concretely indicated by JP,1-23462,B and JP,59-222473,A. As a medicinal active principle of this invention, any one sort of racemic modification of the above-mentioned compound and the salt of the arbitration of the mixture of the arbitration of the optically active substance of a pure gestalt and the optically active substance and these compounds permitted physiologically or two sorts or more can be used optically. Moreover, even if it uses the hydrate or solvate of arbitration of these matter, it does not interfere.

[0013] The physic of this invention has the operation which promotes production of IFN-gamma in the living body, and has the description of having the operation which eliminates virus infection based on this IFN-gamma production promotion operation. Therefore, the physic of this invention is useful for the prevention and/or the therapy of a viral disease in which infection by various kinds of viruses participates. The physic of this invention can be used for the prevention and/or the therapy including Homo sapiens of the above-mentioned disease of a mammals animal.

[0014] As a viral disease set as the medicinal application object of this invention, it is DNA, for example, A virus or RNA The viral disease resulting from one sort or two sorts or more of infection of a pathogenic virus belonging to either of the viruses can be mentioned. As a pathogenic virus, they are DNA, such as poxvirus, herpes UISURU, adenovirus, and a parvovirus, for example. RNA, such as virus; or reovirus, Togavirus, coronavirus, a rhabdo virus, paramyxovirus, orthomyxovirus, bunyaviridae, arenavirus, a retrovirus, picornavirus, and a Calicivirus Although a virus can be mentioned, the virus set as the medicinal application object of this invention is not limited to these viruses.

[0015] As a viral disease set as the medicinal application object of this invention for example, viral hepatitis s (A, B, C, or E mold) Influenza, viral pneumonia, viral bronchitis, a herpes infectious disease [simple virus, EB virus (infectious mononucleosis) or zoster], polio, and AIDA (HIV infectious disease), Adult T-cell leukemia (ATL) A papilloma, measles, German measles, exanthema subitum, Although erythema infectiosum, viral encephalitis, aseptic meningitis, a cytomegalovirus infectious disease, the mumps, varicella, rabies, viral enteritis, viral myocarditis,

or the viral pericarditis can be mentioned The medicinal candidate for application of this invention is not limited to these viral diseases. Moreover, neither the organ accompanied by virus infection nor the class of organization may also be limited, for example, you may be any, such as the heart, liver, the kidney, the pancreas, a brain, lungs, and blood.

[0016] Since it is suggested that virus infection is participating in almost all the cases of myocarditis, such as acute myocarditis, myocarditis, such as acute myocarditis, is the medicinal suitable candidates for application of this invention. Although it does not interfere even if it applies the physic of this invention to myocarditis, when infection by the pathogenic virus is not proved directly or indirectly in each case of myocarditis, it is desirable that the intervention of virus infection applies the physic of this invention to the myocarditis proved directly or indirectly. In order to prove virus infection directly, indirect certification is performed by measuring the virus antibody titer for example, in blood that what is necessary is just to perform the biopsy of heart tissue. By applying the physic of this invention, the virus infection of the myocardium in the acute myocarditis containing outbreak nature myocarditis can be eliminated promptly, and it becomes possible to eliminate the cause of acute myocarditis. Moreover, chronic of acute myocarditis and prevention of the advance to the congestive cardiomyopathy of intractablenss are attained by eliminating virus infection.

[0017] As physic of this invention, although above matter itself may be used, it is desirable to manufacture and use the physic constituent which usually contains the above-mentioned matter in this contractor as an active principle using the available additive for pharmaceutical preparation. As an additive for pharmaceutical preparation which can be permitted pharmacology-wise and in galenical pharmacy, an excipient, disintegrator or a collapse adjuvant, a binder, lubricant, a coating agent, coloring matter, a diluent, a basis, a resolvent or a solubilizing agent, an isotonizing agent, a pH regulator, a stabilizing agent, a spray, or a binder can be used, for example. As pharmaceutical preparation suitable for internal use, a tablet, a capsule, a fine grain agent, a granule, liquids and solutions, or syrups can be mentioned, for example. Moreover, as pharmaceutical preparation suitable for parenteral administration, injections, the drops, suppositories, inhalations, a permucosal absorbent, a percutaneous absorption agent, a nasal drop, ear drops, or patches can be mentioned, for example.

[0018] Bases [, such as binder; magnesium stearate, /, such as lubricant; hydroxypropyl methylcellulose, /, such as coating agent; vaseline,], such as disintegrator [, such as an excipient; carboxymethyl cellulose,], such as grape sugar, thru/or a collapse adjuvant; hydroxymethyl cellulose, can be used for the pharmaceutical preparation suitable for internal use, transderma, or permucosal administration as an additive for pharmaceutical preparation which can be permitted pharmacology-wise and in galenical pharmacy. Moreover, base fabrics [, such as spray; sodium polyacrylate, /, such as binder; cotton], such as compressed gas, may be used as an additive for pharmaceutical preparation. Isotonizing agents which can constitute dissolution mold injections as an additive for pharmaceutical preparation in the pharmaceutical preparation suitable for injection or intravenous drip at the time of objects for aquosity medium;, such as distilled water for injection, such as a resolvent thru/or solubilizing agent; grape sugar; pH regulators, such as an inorganic acid, an organic acid, an inorganic base, or an organic base, can be used.

[0019] this invention -- physic -- especially -- being suitable -- an active principle -- it is -- carvedilol -- [-- (-- ** --) - one - (carbazole-4- yloxy) - three - [-- [-- two - (o- methoxy phenoxy) -- ethyl --] -- amino --] - 2-propanol --] -- containing -- pharmaceutical preparation -- already -- hypertension -- angina pectoris -- an ethical drug -- ****** -- clinical -- a top -- large -- using -- having -- **** (a product name "an artist", the Daiichi Pharmaceutical manufacture, and sale) . Therefore, the above-mentioned pharmaceutical preparation may be used as it is as physic of this invention. The medicinal dose of this invention should be suitably fluctuated according to various conditions, such as target class of disease, a patient's symptom and age, prevention, purpose of a therapy, etc., and this contractor can choose the amount suitably in consideration of these factors. In addition, high safety is checked as the carvedilol which is the medicinal desirable active principle of this invention is already used by clinical.

[0020]
[Example] Hereafter, although an example explains this invention still more concretely, the range of this invention is not limited to these examples, as the physic of the inside of an example, and this invention -- carvedilol [(**)-1-(carbazole-4- yloxy)-3-[[2-(o- methoxy phenoxy) ethyl] amino]-2-propanol --] It uses. It compared with the metoprolol [1-[isopropylamino]-3-[p-(beta-methoxy ethyl) phenoxy]-2-propanol and a tartrate] known as a compound which has a beta receptor cutoff operation similarly.
[0021] Example 1: the IFN-gamma production facilitatory effect carvedilol (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. make) or metoprolol (Sigma ChemicalCo. make) in the heart of the carvedilol in a viral myocarditis mouse 1% Phosphoric-acid buffer-ized physiological salt solution (PBS) containing methyl cellulose It was used having dissolved. EMC for inoculation It is M variety as a virus. (it receives from American Type Culture Collection) It uses and is MEM. With a culture medium (EMEM: NISSUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. make) 100 pfu/ml It was used, having carried out concentration adjustment. (pfu: plaque-forming unit) . DBA/2 A male mouse is divided into three groups and it is EMC. Virus Intraperitoneal inoculation of the 0.1 ml (10 pfu/animal) was carried out. [4-weeks old] Exit administration of ream Nikkei of the test compound is carried out on condition that the following about each group from inoculation that day, the heart is extracted from the mouse which survived on the 7th, and it is PBS. Blood was removed and the weight of the heart was measured after washing.
Trial group: Carvedilol 10 mg/kg Weight comparison group: Metoprolol 30 mg/kg Weight control group :P BS [0022] It is PBS of 1 ml to the extracted heart. Ultrasonic crusher after adding (product made from ASTRASON) It uses. 20 It homogenized during the second. After measuring the full capacity of the heart, the at-long-intervals alignment of the homogenate of the whole quantity was carried out at 4 degrees C for 20 minutes (14,000 xrpm, 10,000 g), and supernatant liquid was separated and it considered as the sample. a viral myocarditis mouse -- Matsumori ** -- approach (Matsumori, A.and Kawai, C., Circulation, 66, pp.355-360, 1982) It followed and produced. the preparation approach of a sample Sekido ** -- approach (Sekido, N., et al., Nature, 365, pp.654-657, 1993) Torre-Amione ** -- approach (Torre-Amione, G., et al., Circulation, 93, pp.704-711, 1996) A part of indicated approach was changed and used. Measurement of IFN-gamma INTERTESTTM-gamma and a mouse interferon-gamma ELISA kit (Genzyme make) perform, and the amount of IFN-gamma is the heart. mg It displayed by the hit. Statistical processing is the analysis of variance by the multiple comparison of bone FERONI. (ANOVA) It carried out by law and $p < 0.05$ was judged statistically to be those with a significant difference. Finally each group presented assay with nine animals.
[0023] Between a comparison group and a control group, it is the heart. mg Although a difference was not accepted in the amount of IFN-gamma of a hit, even if the trial group had many amounts of IFN-gamma intentionally compared with the control group and it compared it with the comparison group, there were many amounts of IFN-gamma intentionally, and the IFN-gamma production facilitatory effect of carvedilol was checked. A result is shown in Table 1.
[Table 1]

	n	IFN-γ (pg/mg心臓)
試験群	9	65.3±3.8 **
比較群	9	51.6±4.9
対照群	9	48.4±5.0

(平均±標準偏差)

* * p<0.05 A pair, a control group, and comparison group [0024] Example 2: the exclusion effectiveness trial compound, the comparison compound, and EMC for inoculation of the virus infection by the carvedilol in a viral myocarditis mouse A virus was prepared and used according

to the approach of Example 1. DBA/2 A male mouse is divided into three groups and it is EMC. Virus Intraperitoneal inoculation of the 0.1 ml (10 pfu/animal) was carried out. [4-weeks old] PBS which carried out exit administration of ream Nikkei of the test compound on condition that the following about each group from inoculation that day, extracted the heart in [mouse / which survived on the 7th] sterile, and sterilized Blood was removed and the weight of the heart was measured after washing.
Trial group: Carvedilol 10 mg/kg Weight comparison group: Metoprolol 30 mg/kg Weight control group :P BS [0025] Weight of the extracted heart (1 mg) It hits. 1 ml PBS which sterilized Ultrasonic crusher after adding (product made from ASTRASON) It uses. It homogenized for 2 minutes. after measuring the full capacity of the heart, the at-long-intervals alignment of the homogenate of the whole quantity is carried out at 4 degrees C for 15 minutes (1,500xg, 5,000 rpm) -- supernatant liquid was separated and it considered as the sample. As the measuring method of virus titer The EL-plaque assay method (Matsumori, A., et al., Circulation, 71, pp.834-839, 1985) It carried out. It is 10% of fetal calf serum (FCS) about an FL cell (Homo sapiens amnion cell) in 6 well plate (Corning, Inc. make). It contains. 4 ml EMEM 5% CO2 It cultivated to saturation density at 37 degrees C under existence, and the monolayer was grown. Then, it is PBS about the well which the FL cell grew to the monolayer. It washed 3 times. To this well 1 ml It incubated for 1 hour, having added the diluted sample and sometimes shaking. further -- 2% FCS 1% Methyl cellulose is included. 4 ml EMEM is added -- 5% COs2 It incubated at 37 degrees C under existence for 30 hours.
[0026] Acid ethyl alcohol was added and fixed after termination of incubation, further, the crystal violet dyed and counting of the plaque was carried out. a line makes an average measured value for counting twice -- Log pfu/mg Virus titer was expressed as the heart. Statistical processing was performed by the class cull-war squirrel trial. $p < 0.05$ were statistically made into those with a significant difference. Finally 12 trial groups, 17 comparison groups, and 18 control groups were made into the number of comparison animals. Between a comparison group and a control group, it is the heart. mg Although the difference of the virus titer of a hit was not accepted, virus titer was decreasing intentionally to the control group, and virus titer was decreasing intentionally similarly to the comparison group, and, as for the trial group, the virus infection exclusion effectiveness of this invention compound was checked. The result was shown in Table 2.
[0027]
[Table 2]

	n	ウイルス力価 (Log pfu/mg 心臓)
試験群	12	1.6±0.1 **
比較群	17	2.1±0.1
対照群	18	2.1±0.1

(平均±標準偏差)

* * p<0.05 A pair, a control group, and comparison group [0028]
[Effect of the Invention] The physic of this invention has the operation which promotes production of IFN-gamma in the living body, and has the operation which eliminates virus infection based on this IFN-gamma production promotion operation. Therefore, the physic of this invention is useful for prevention and/or the therapy of a viral disease, for example, the cause of acute myocarditis by which virus infection involves can be eliminated certainly, and it becomes possible to treat acute myocarditis effectively.

[Translation done.]